

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-235853
 (43)Date of publication of application : 18.09.1990

(51)Int.Cl.

C07C257/18
 A61K 31/24
 A61K 31/38
 A61K 31/44
 C07C279/18
 C07C311/13
 C07C311/46
 C07C311/47
 C07C323/62
 C07D213/75
 C07D333/24

(21)Application number : 02-019361

(71)Applicant : F HOFFMANN LA ROCHE AG

(22)Date of filing : 31.01.1990

(72)Inventor : ALIG LEO
 EDENHOFER ALBRECHT
 MUELLER MARCEL
 TRZECIAK ARNOLD
 WELLER THOMAS

(30)Priority

Priority number : 89 326
 89 4069Priority date : 31.01.1989
 13.11.1989Priority country : CH
 CH

(54) CARBOXYLIC ESTER DERIVATIVE

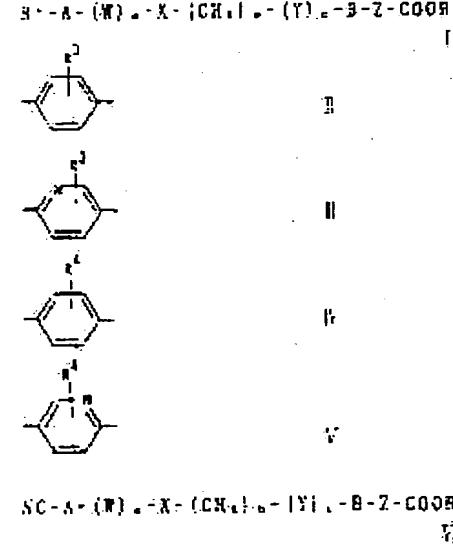
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compd. of formula I [wherein A is a group of formula II or III (wherein R3 is H, lower alkyl, etc.), etc.; B is a group of formula IV or V (wherein R4 is H, lower alkoxy, etc.), etc.; W is CH2, CH2CH2, etc.; X is CONR2, NR2SO3 (wherein R2 is H, lower alkyl, etc.), etc.; Y is CH2CH2, OCH2, etc.; Z is OCH2, CH2, etc.; R is H, lower alkyl, etc.; R1 is amidino or guanidino; (a) and (c) are each 0 or 1; and (b) is 0-2].

EXAMPLE: Methyl p-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]phenoxyacetate.

USE: A remedy for thrombosis, apoplexy, cardiac infarction, inflammation, arterial sclerosis, tumor, etc.

PREPARATION: The nitrile group of a compd. of formula VI (wherein R5 is lower alkyl or benzyl) is converted into an amidino group by a known method to give a compd. of formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

BEST AVAILABLE COPY

Searching PAJ

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of extinction of right]

特開平2-235853 (3)

- CH₂COCH₂ - を示し、
Xは、- CONR' - , NR'CO- ,
- SO₂NR' - または- NR₂SO₂を示し、
Yは、- OCH₂ - , - CH(CH₂)CH₂ - ,
- CH₂CH₂O - , - OCH₂ - ,
CH(CH₂)CH₂ - , - CH-CH₂ - ,
- CH₂-CH=CH₂ - ,
- C(Q', Q")-CO(CH₂)_n - ,
- C(Q', Q")-CH(SSCH₂)_n - ,
- CH(CH₂OCH₂)CH₂ - または
- CH(COOR)CH₂ - を示し、
- C(Q', Q")-CH(OH)_n - ,
- C(Q', Q")-CH(SSCH₂)_n - ,
- CH(CH₂OCH₂)CH₂ - または
- CH(COOR)CH₂ - を示し、
(カルニル基は、またオキシム、オキシム
エーテル、ケートまたはオキテールまたはエ
ノールエーテルの形態であつてもよく示してヒド
ロキシル基は低級アルキルエーテル、ジ(低級ア
ルキル)アミノー低級アルキルエーテルまたは低
級アルカンカルボン酸のエスチルの形態にあつて
よい)。

シ、ハロゲン、低級カルボアルコキシ、アミノ、
低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノまたは
はアミノを示し、
R'は、水素、低級アルキル、低級アル
コキシ、ハロゲン、低級カルボアルコキシ、
アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アル
キルアミノまたは-2-COO₂R'または
- CH=CH-(CH₂)_nCOOR'を示し、
R"は、水素、低級アルキルまたはベンジルを
示し、
nは、0~4の整数を示し、
a, cおよびdは、0または1を示し、
bは、0~2の整数を示しそしてcが1である
場合およびbは0でありそしてaは0
と異なる場合は0である。

a, cおよびdは、0または1を示し、
bは、0~2の整数を示しそしてcが1である
場合およびbは0でありそしてaは0
と異なる場合は0である。

さらに、本発明は、式Iの化合物およびその塗
の製法、塗装性、干中、心地良さ、動脈硬
化症および腎臓を治療するための医薬の製造に上
記化合物を使用することならびにこれらの化合物
を含むする医薬に関するものである。

Iの初期に無水の化合物の吸湿性の結果として起
きる。

式Iの化合物の地の下位群の化合物は、式
R'-A-X-(CH₂)_n-B-Z-COO₂R' (IIb)
式Iの化合物の地の下位群の化合物は、式
R'-A-X-(CH₂)_n-B-Z-COO₂R' (IIb)
は、生理性的に作用し得る低級アルキル基
または炭酸、または有機酸根またはメタンスルホン
基、ローチルエヌルホジ酸、酢酸、トリフルオ
ロ酢酸、エレン酸、フルオロ、ヨハク酸または
ヨハク酸、ヨハク酸、ヨハク酸または
ヨハク酸である。

Rは、水素、低級アルキル、フェニルまたは
サリチル酸の形である。式Iの化合物は、
生理性的に作用し得る低級アルキル基を形成する。
この形態の例は、アルカリ金属、アルカリ土類
金属、アンモニウムおよびアルキルアンモニウム
塩、例えば、Na⁺、K⁺、Ca²⁺またはトリメチルア
ソニウム塩である。式Iの化合物は、また、双
性イオンの形態にあることができる。
この型の例の例は、アルカリ金属、アルカリ土類
金属、アンモニウムおよびアルキルアンモニウム
塩、例えば、3-³-6-異丙酰基を形成し、
R'は、アミノまたはアミニノを示し、
R"は、水素、低級アルキル、フェニル低級
アルキル、フェニル-低級アルキル(これは
フェニル部分においてアミノ、アミニノまたは
カルニル基は、またオキシム、オキシム
エーテル、ケートまたはオキテールまたはエ
ノールエーテルの形態であつてもよく示してヒド
ロキシル基は低級アルキルエーテル、ジ(低級ア
ルキル)アミノー低級アルキルエーテルまたは低
級アルカリアミノ、ジ低級アルキルアミノまたは
はアミノを示し、
R'は、水素、低級アルキル、低級アル
コキシ、ハロゲン、低級カルボアルコキシ、
アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アル
キルアミノまたは-2-COO₂R'または
- CH=CH-(CH₂)_nCOOR'を示し、
R"は、水素、低級アルキルまたはベンジルを
示し、
nは、0~4の整数を示し、
a, cおよびdは、0または1を示し、
bは、0~2の整数を示しそしてcが1である
場合およびbは0でありそしてaは0
と異なる場合は0である。

式Iの化合物およびその塗は、本発明によ
り、

-369-

の化合物である。
式Iの化合物の地の下位群の化合物は、式
R'-A-X-(CH₂)_n-B-Z-COO₂R' (IIb)

は、生理性的に作用し得る低級アルキル基
または炭酸、または有機酸根またはメタンスルホン
基、ローチルエヌルホジ酸、酢酸、トリフルオ
ロ酢酸、エレン酸、フルオロ、ヨハク酸または
ヨハク酸、ヨハク酸、ヨハク酸または
ヨハク酸である。

式Iの化合物の地の下位群の化合物は、式
R'-A-X-(CH₂)_n-B-Z-COO₂R' (IIb)
は、生理性的に作用し得る低級アルキル基
または炭酸、または有機酸根またはメタンスルホン
基、ローチルエヌルホジ酸、酢酸、トリフルオ
ロ酢酸、エレン酸、フルオロ、ヨハク酸または
ヨハク酸、ヨハク酸、ヨハク酸または
ヨハク酸である。

-370-

般式 (b) において、アミノ¹およびアミノ²は
 $\text{H}_2\text{N}-[\text{CH}_2]_n-(\text{H}_2\text{N})_2-\text{COOH}$ (vi)
 式中、Y、B、Z、R¹、R²、R³は、¹は既述した基團を有する) の化合物と反応させ、
 適合である場合は存在するベンゾル基²を除
 し、(i) に示すものと反応する場合は、この方法で得
 られた一般式¹の化合物中に存在する官能基を
 有する方法で、図示することができ
 る。

般式 (a) におけるアミノ¹基のニトリル基
 の反応は、それ自身既知の方法によって、所
 言の如きの如きの反応においてニトリルを
 ピリジンのような溶剤中に存在するアミノ²と
 過酸化水素およびトリエチルアミンのような過酸
 化水素を作用させてチオアミドを得、後者の化合物を脱
 してこの方法で得られたメチルチオカルボニル
 リル化合物 (四次基²-C (NH)₂ SCH₂CH₃)
 の代りに存在する式¹の化合物) を熱湯アモニ
 酸³またはNaOHのような強酸の存在
 下において2-S-イソチオ尿素エチルスルホ
 ネ⁴と反応させることによって行うことができる。
 1. ベンゾルオキシカルボニルがニルまたは
 第3トキシカルボニルのような官能基の開
 鮮により反応することができる。式 R¹の開
 は、-C (NH) NH-CO-O-ベンゾル、
 -C (N-Boc) NH-Boc、
 -NHC (NH) NH NHO、および
 -NHC (N-Boc) NH-Boc (式中、
 Boc は第3トキシカルボニルを示す) であ
 る。

これらの反応基は、それ自身既知の方法で、所
 言の如きの如きの反応においてニトリルを
 ピリジンのような溶剤中に存在するアミノ²と
 過酸化水素を反応によりまたは第3トキ
 シカルボニルの場合はトリアルコロウレ酸のよ
 うな強い反応により除去することができます
 2. 方法 (c) におけるようなアミノ¹基へ
 のアミノ²基の反応は、約40℃までの温度で
 Na₂CO₃またはNaOHのような強酸の存在
 下において2-S-イソチオ尿素エチルスルホ
 ネ⁴と反応させることによって行うことができる。

はにおけるオレフィン系二重結合の水素添加である。

より他のカルボン酸の変性である。

これらの変性は、それ自体既知の方法で、例えば水性のアルコール性 NaOH のような過酸化で処理してエチル基を水分子解することによりまた水性のアルコール性過酸化のような過酸化で処理してエーテル基およびテル基を開裂することによりまた Y または Z 中に含有されている $-\text{C}=\text{C}-$ 結合の水素添加により実施することができる。

式 II-IV の発色化合物は、以下に記載するようにして調査することができる。

一般式

$$\text{R}-\text{A}-\text{R}'-\text{C}=\text{C}-\text{OE}$$

又は

$$\text{R}-\text{A}-[\text{R}]-\text{SO}_2\text{E}$$

(式中、 R は $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 CH_3 または $\text{CH}_2=\text{CH}-$ で、 R' は $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2=\text{CH}-$ 中に存在することでの R または R' 中に存在するエチル基の酸水解によりアルキル基またはエーテル基またはエーテル基または $-\text{CH}_2=\text{CH}-$ の結合部位を、一般

メチルトリオキサンと反応させることにより、
アミノ基から構成することができる。
図示されたアミノ基を有する出現化合物は
ではやはり、化合物に対して前述したように、
当な二ナトリウムをアミジンに導入して後者
化合物を保護する手段と反応させると、例えば、
- C (NH) NH - C - O - O - ベンジルの保護を
したアミノ基は、トリエチルアミンの存在下で
おいてアミジンをベンジルクロロホルム一
と反応させることによって形成することができ
る。

式の化合物、その構造がおよびその性
血小板のフィブリノレンセラー（崩解蛋白
プロテインチャミオブロブリンブランド因
(von Willebrand factor)の結合、および、固
な型の凝結の表面層上の相当するレセプターに対する
もそれらのおよびトロニキサン、コラーゲン

物を反応器内においてアミン液と反応させることができる。また、活性エスチルヒドロフェニルエスチルを使用することが可能である。油セイフチルクロロカルバミートヒビ反応させることによって、粗白炭水化合物を作ることができ。このようにする代りに、式(1)または図のハライドセトリエチルアミンのような強烈の作用下においてアミン液と反応させることができる。

反応剤が、基へよりよりD中に現れた時は2級アミノ基またはカルボキシル基を有する場合には、これらの基を阻害することが阻害である。アミノ基に対する適当な保護基の例は、第3アントキシンカルボニルである。カルボキシル基は、エヌカルボニルによって例えばアルキルエヌカルボニルとして保護することができる。このような基の導入および除去は、それ自体は温和で実験することがでできる。

保護されたアミノ基、例えば-NH-C(=O)-OC₂H₅-(N-H-Boc)は、セブノマー₅水およびトリエチルアミン中でアミンを

卷之二-35851 (7)

る。63℃で2時間後に、反応混合物を凍結し、

液で処理することによって、メチル4-[2-(ロアミノペンズアミド)エチル]-2-ヨードフェノキシアセテートの付着量から、 250°C 以上の4-[2-(ロアミノペンズアミド)エチル]-2-ヨードフェノキシ酢酸を用いた。

例5 例1と同様にして、液次に液化水素、液化メチルおよびブチルアミノニクミドで処理することによって、メチル4-[2-(ロアミノペンズアミド)エチル]-2-ヨードフェノキシアセテートの付着量から、 250°C 以上の4-[2-(ロアミノペンズアミド)エチル]-2-ヨードフェノキシ酢酸を用いた。

例6 例5を加える。氮温で3時間後、反応混合物を濃縮して再びメチルヒドロキシ酢酸を用いて、形成した沈澱を、吸引圧過して乾燥する。残留物をメチルホルムアミド0.1mlに溶かす。残留物をジメチルホルムアミド0.1mlに溶かし、粉末状態カルブム4.5gおよびプロモ酢酸メチル3.7gを加え次に酢酸を還流して1時間煮沸する。次に、反応混合物を酢酸エチルから再結晶する。5N塩酸の間に分配して酢酸エチルで抽出し、次にエタノールから再結晶して融点160°Cのメチル4-[2-(ロアミノペンズアミド)エチル]-2-ヨードフェノキシアセテートを得た。

例7 液温で水性のメタノール性液化ナトリウム溶液で濃縮する。次に、反応混合物を酢酸エチルから再結晶する。5N塩酸の間に分配して酢酸エチルで抽出し、次にエタノールから再結晶して融点160°Cのメチル4-[2-(ロアミノペンズアミド)エチル]-2-ヨードフェノキシアセテートを得た。

例8 液温で水性のメタノール性液化ナトリウム溶液で濃縮する。次に、反応混合物を酢酸エチルから再結晶する。5N塩酸の間に分配して酢酸エチルで抽出し、次にエタノールから再結晶して融点160°Cのメチル4-[2-(ロアミノペンズアミド)エチル]-2-ヨードフェノキシアセテートを得た。

- 374 -

494

常温で水性のメタノール性水酸化ナトリウム溶

ヒエーテルの間に分離せししてエーテルによらぬ出を買取る。但生油をクロマトグラフィー処理して、黒色の粘膜油としてベンジル2-(α -アセトニペニシルアミド)エチルカルバメート-2. 1gを得る。

例 10 例 2 と同様にして、メチルローブ [2-(ローブメチル)フェニルスルホニアミド] エトキシ] フェニルアセテートの酢酸鈉から、融点 210 ~ 211°C (水から) の黒色の結晶としてローブ [2-(ローブミジン)フェニルスルホニアミド] エトキシ] フェニル酢酸のローブルエンスルホキート

例11 0~5℃のビリジン1.5gおよびトリエチルアミン1.5g中のメチルローブ(2-(ローシアノベンゼンジルホルホアミド)エチル)フェノキシアラクトート1.4gの溶液に、塩化水銀を60分間加熱処理する。反応混合物を蒸発乾燥して残留物をクロロホルム1.20g中に溶かし、次に0.01Mヨウ素アソニウム1.30gおよび過酸化水素1.5g中で反応混合物を2時間加熱処理する。反応混合物を、同じく異丙酸ナトリウム1.5gとヒドロキシカルボン酸ナトリウム1.5gを含む0.1Mアセト酸アンモニウム1.30g中に溶かし、室温で2時間処理した後、日光の直射を避ける。溶出液は、クロロホルム/ナフローブ/酢酸アセトニトリル(3:1:1, 3.053, 1.756, 1.681, 1.612, 1.333, 1.228, 1.156, 0.49ca⁻¹)として測定した。

メチルローブル／30% NH₄（1000:10:1）を用
月してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理す
る。TLC-検査フラクションをアセトニトリル
ナナから開始して、點燃14.8-14.9℃の無
色の状様として精純したメチルローブル-〔2-(P-
アソベンゼンスルホアミド)エチル〕フェノ
ノベンゼンスルホアミド）プロピル）フェノキ

例 1-2 エタノール 10.0 g および 1.0 N 水酸化ナトリウム溶液 5.0 mL 中のメチル p-[(2-(ロアミジベンゼンゼンスルホンアミド)エチル)フェノキシアセテート]酢酸 (融点 15.0 ~ 15.2°) はよく UP-レーシア/ベンゼンスルホンクロライドを反応させることによって得られた。融点 12.0 ~ 12.2°。

例 1-4

例 1-2 で得た当量で処理するようにして、例 1-2 におけるように、メチル p-[(S)-2-(p-アミノベンゼンスルホンアミド)プロピル]フェノキシアセテート (融点 13.3°) から、純度が高純度の p-[(S)-2-(p-アミノベンゼンスルホンアミド)エチル]フェノキシアセテートが得られた。融点 1.70 g を測定した。

例 1-3 フェノキシアセテート 1.70 g を用いて、1.0 N フェノキシアセテート酢酸を用いた。

佳開平2-235853 (45)

ながら、融点250℃以上の純粋な結晶性のローラー〔3-(p-アミノフェニルスルホニアミド)プロピル〕フェニル酢酸3.40gを併せた。

例4.7 例1.1におけるようにして、メチルローラー〔2-(4-アシアノ-3-ビリジルアミド)エチル〕フェニシアセテート1.0gから、純度が無定形のメチルローラー〔2-(4-アミノノ-3-ビリジルアミド)エチル〕フェニシアセテートを脱離8.90gを得た。IR(KEBR) 3430、3242、3063、1762、1695、1643、1615、1437、1215、1081cm⁻¹。

出来物は、6-シアノニコチニ酸(融点184~186℃)を、4-エチルモルヒンの存在下において、エチルクロロホルムートヒド反応させて分子中にドロフラン中でメチル4-(2-アミノエチル)フェニノキシアセテート結晶性と反応させることによって得た。融点147~149℃(アセトシン/ヘキサン

（メチル）】ヒドロシナメートと反応せることにより倒した。後者の化合物は、メタノル／Pd／C中のメチル-4-(2-ニトロエチレン)シナンメートの性質無添加によって得た。

例50
例12におけるようにして、ジメチルP- β -[（1-(P-アミノベンゾイルイミノ)ジエチレン]ヒドロシナメートと酸性のP- β -水、熱點220°Cの純粋な性質のP- β -[（P-アミノベンゾイルイミノ）-ジエチレン]ヒドロ酸度11.5%を用いた。

例51
例11におけるようにして、メチルP-[2-(P-アミノフェニルカルバモイル)エチルフェニルセテート9.4%から、始品性メチルP-[2-(P-アミノフェニルカルバモイル)エチル]フェニルアセテート西濃6.0%を得た。融点230~232°C、3-(4-ヒドロシフェニル)プロピオオン

例4B
例1.2におけるようにして、メチルP- [2-(4-アミジノ-3-ビリジルアミド)エチル] フェノキシアセテート温度管 (例4.7) 800mg から、純粋な結晶性のP- [2-(4-アミジノ-3-ビリジルアミド)エチル] フェノキシアセテートを用いた。融点 > 200°C。

例4.9
例1.1におけるようにして、ジメチルP- P- [(ローシノベンゾイルエミノ)-ジエチルジドロシナメート-5.3.0]から、レンジ-ジヒドロシナメート- [(P-アーミジノベンゾイルエミノ)ジエチレン]-ジヒドロシナメート温度管 200°Cを用いた。1.91g (KBr) 3.010, 2.945, 1.795 1.682, 1.612, 1.514, 1.495 1.205, 1.018, 8.51cm⁻¹。出発物質は、ローシノベンゾイルクロラドをジメチルN, N-ビス-[4-(2-ア

CP-Aミノベンゾトリルと反応させると
 [2-(P-アミノフェニルカルバモイル)エ
 ル]フェノール(融点16.9~17.2°C)を得
 て、次にアセトン中プロモ酢酸メチル/KOH
 エーテル化することによって、出発物質を
 た。融点14.0~14.3°C(アセトン/ヘキサ
 ガラ)。

例5.2

例1.2におけるようにして、メチルP-(2
 -(P-アミノフェニルカルバモイル)エチル
 フェノキシアセテート混晶5.70gをから、P
 (2-(P-アミノフェニルカルバモイル)
 チル)→フェノフェニル酢酸4.50gを用いた。融
 点25.0°C。

例5.3

例1.1におけるようにして、メチルP-(2
 -(P-アミノベンジルカルバモイル)エチル
 フェノキシアセテート1.0.2gをから、KOH
 黑形のメチルα-(P-アミジノベンジ

例 11 におけるようにして、メチルロー（ローアミノベンズアミドアセチル）ヒドロシンナメート 2. 1g から、無色の無定形のメチルロー（ローアミノベンズアミドアセチル）ヒドロシンナメート塗装樹脂 1. 41 g を得た。1 日研磨 3371. 3045. 1737. 1680. 1650. 1605. 1538. 1484. 1229. 864 cm⁻¹。
 出発物質は、メチルロー（ローアミノベンズアミド）-1-ヒドロキシエチルヒドロシンナメート（附47を参照されたい）をクロロホルム中で二酸化マンガンで酸化することにより得た。沸点 160~161°C (アセトン/ヘキサンから)。

5℃で2時間加熱する。次に試験品を吸引沪5
セメント皿盤に移す。試験品を吸引沪5
27.4℃(分解)を用する操作を(ニアミ
ジノベンズアミドセチル)ヒドロ酢酸鈉
位7.0%を用いた。

所6.1
メチル4-(2-アミノエチル)ヒドロシンナ
メート溶液4.86g, 4-ニトロフェニル-4
-ケニアニジノーベンゾエート溶液6.72g, ト
リエチルアミン4.04gおよびメチルホルムア
ミド1.0gの混合物を、アルゴン下温度5時間
搅拌した。次に反応混合物を炭酸銀粉で固
化して残留物をHClガス上でクロマトグ
ラフィー処理した: 無定形のメチルローブ[2-
(ローバニアジノベンズアミド)エチルヒド
ロシンナメート]溶液5.20gを得た。IR帯
(KBr) 3339, 3167, 1727.
1678, 1644, 1579, 1500,
1289, 1107, 852cm⁻¹。
所6.2

メートル価値は0.9を削除した。IR帶 (KBr)	例5 6	例5 7	例5 8
例11におけるようにして、メチルP- (P-アミノフェニルカルバモイル) フェノールを 例12におけるようにして、メチルP- (P-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシア セチート価値は26.0から、黒色の黒変形のP (P-アミノフェニルカルバモイル) フェ ノキシア価値19.0を削除した。IR帶 (KBr)	例11におけるようにして、メチルP- (P-アミノフェニルカルバモイル) フェノールを 例12におけるようにして、メチルP- (P-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシア セチート価値は26.0から、黒色の黒変形のP (P-アミノフェニルカルバモイル) フェ ノキシア価値19.0を削除した。IR帶 (KBr)	例11におけるようにして、メチルP- (P-アミノフェニルカルバモイル) フェノールを 例12におけるようにして、メチルP- (P-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシア セチート価値は26.0から、黒色の黒変形のP (P-アミノフェニルカルバモイル) フェ ノキシア価値19.0を削除した。IR帶 (KBr)	例11におけるようにして、メチルP- (P-アミノフェニルカルバモイル) フェノールを 例12におけるようにして、メチルP- (P-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシア セチート価値は26.0から、黒色の黒変形のP (P-アミノフェニルカルバモイル) フェ ノキシア価値19.0を削除した。IR帶 (KBr)
3.294, 3.087, 1.729, 1.682, 1.641, 1.545, 1.483, 1.292, 8.63cm ⁻¹ .	3.294, 3.087, 1.729, 1.682, 1.641, 1.545, 1.483, 1.292, 8.63cm ⁻¹ .	3.294, 3.087, 1.729, 1.682, 1.641, 1.545, 1.483, 1.292, 8.63cm ⁻¹ .	3.294, 3.087, 1.729, 1.682, 1.641, 1.545, 1.483, 1.292, 8.63cm ⁻¹ .
出発物質は、粗化メチレンノトリエチルアミ ノでメチル4-(2-アミノ-1-ヒドロキシ ル)ヒドロシナメート塗膜燃焼(點141.4 144.0)およびIP-0-アミノベンゾイルクロラ ドを反応させることにより得た。點燃139.9 141.0(アセトノ-ヘキサシアン)から、IR帶 (KBr)33.24, 2.237, 1.736 1.644, 1.549, 1.501, 1.293 1.170, 8.41cm ⁻¹ .	出発物質は、粗化メチレンノトリエチルアミ ノでメチル4-(2-アミノ-1-ヒドロキシ ル)ヒドロシナメート塗膜燃焼(點141.4 144.0)およびIP-0-アミノベンゾイルクロラ ドを反応させることにより得た。點燃139.9 141.0(アセトノ-ヘキサシアン)から、IR帶 (KBr)33.24, 2.237, 1.736 1.644, 1.549, 1.501, 1.293 1.170, 8.41cm ⁻¹ .	出発物質は、粗化メチレンノトリエチルアミ ノでメチル4-(2-アミノ-1-ヒドロキシ ル)ヒドロシナメート塗膜燃焼(點141.4 144.0)およびIP-0-アミノベンゾイルクロラ ドを反応させることにより得た。點燃139.9 141.0(アセトノ-ヘキサシアン)から、IR帶 (KBr)33.24, 2.237, 1.736 1.644, 1.549, 1.501, 1.293 1.170, 8.41cm ⁻¹ .	例11におけるようにして、メチルP- (P-アミノフェニルカルバモイル) フェノキシア セチート価値は26.0から、黒色の黒変形のP (P-アミノフェニルカルバモイル) フェ ノキシア価値19.0を削除した。IR帶 (KBr)

114 平2-235853 (21)

1. 5.5 と反応させた後そして通常の処理およびエーテル／石油エーテル(1:1)を使用したシリカゲンスアミドフェノキシカルボニル(1:6.0)は、通常の処理後に、3-(P-上上のクロマトグラフィー処理後)に、3-(P-(N-ブロキシカルボニルメトキシ)フェニル)-D-アラニンメチルエスチル1.65 gから、無色の油状物としてN-(P-アラニノベニゾイド)-3-(P-(N-ブロキシカルボニルメトキシ)フェニル)-D-アラニンメチルエスチルが得られる。1.8 gを得ることができる。

N - (P-アミノベンゾイル) - 3 - (P-
 (N3ブキシカルボニルメトキシ)フェニル) 2-メトキ
 のトリフル
 -D-アラニンメチルエスチル4,6-26g. 固化
 メレーン4. 5g. およびトリフルオロ酢酸3. 5
 の混合物で室温で2時間反応させる。次
 に、混合物を真空蒸留して残留物をエチ
 ルエーテルと一緒に残す。残られたオレンジ
 色の粉末を、水に対して次にアセトニトリル
 (9: 1) を使用してシリカゲル上でクロマトグ
 ラフィー処理する。溶剤の熱蒸発点163 ~
 173℃と同
 時に得られる
 アノベヌス

メートルから、メチル (E) - P - (2 - (P - メチルベンゼンアミド) エチル) - 0 - メチルシルナメートのアセテート塗が得られる。起点 1.96 メートルの出物質は、メチル P - (2 - アミノエチル) - 0 - メチルシルナメート出物質 (E P - H 1.25, 3.31) および P - シアノベンズイルク

出発値1.61 gを、例に花瓶したように、2
—クロロ—4、6—メトキシ—1、3、5—ト
リシアジン—1、79%の存在下においてP—シーザー/2
フェニル酢酸2、3.2%と反応させる。烷烴がよ
びジクロメタン/エーテルから漏出生成物の再
結晶によって、融点147°Cのメチルオ—[2—
(P—シーザー/フェニル)アセトアミド]—P—ト
リオキシアセテート6.80 gを得た。

リシンメチルエチルエチルアルファルフエート・9200等は、例3と同様に、4-アノベンゾイルクロラヨドと反応させて融点161～162°C (トルエン) か5) のN-(2-(4-アシルアミノ)ベンズアミド)エチルフェニル]グリシンメチルエチルアルミニウムを用いた。

シジル（トルエン中 50%）3滴を、フロロホルム中 N-[2-(ローションアミドエチル)フェニル]グリシンメチルエーテル 6.7%の溶液に加え、反応混合物を、50°C に一晩保存する。処理およびエーテル/石油エーテル (2:1) を使用してシリカゲル上のクロマトグラフィーで回収後、精製品の N-ペニシル-N-[2-(ローションアミドエチル)フェニル]グリシンメチルエーテル 5.00%を得ることができる。純度 1.23 ~ 1.24%。

メチルα-[2-(ローテアミノ)フェニル]アセトアミド] - ポーテリオキシアセテートを0.005g、メタノール/2N水酸化ナトリウム(3:1)において弱湯で一夜反応する。沈殿した結晶を、水/エーテルで洗浄し、そして真空下で乾燥する。R-[2-(ローテアミノ)フェニル]アセトアミド] - ポーテリオキシアセタートのナトリウム塩は、1.7gを得た。熱点>200°C。

例7.9 例1と同様にして、N-ベンツル-N-〔P-〔2-(P-アノベンズアミド)エチル〕フェニル〕グリシンメチルエスチルから、結晶
193～194℃(エタノールから)のN-ベンツル-N-〔P-〔2-(P-アミノ)ベンズアミド〕エチル〕フェニルグリシンメチルエスチルを用いた。

出現物質の報道
(西田公館情報3, 622, 666)
N-〔P-〔2-アミノエチル〕フェニル〕ア

ア、メチルロ-〔2-(P-アミノ)ベンズアミド〕エチルフェノキシセチートアセチル〔例7.6〕200℃から、ロ-〔2-(P-アミノ)ベンズアミド〕エチルフェノキシセチート3, 14℃から、例1に記述したようなH,S/ビリジン・CH₃、1/アセトンおよびNH₃、0.8Cメノールとの還元反応によってして水/メノール(1.00:0～1:1)を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィー処理後、白色結晶の形態のセーブルロ-〔2-(P-アミノ)ベンズアミド〕3-ヒドロキシプロピルアセチート1, 2を用いることができる。MS:
428(M+1).
(b) 例7.1の(1)からの生成物4,270gが

202

ル）フェノキシ酢酸鉄錠 68.0gを削た。IR
一帯 (KBr) 3 382.3 3042.1 680.
1 609.1 611.1 1 405.1 2 1 0.
1 074 ca'.

例99
1 077.8 58 ca'.

例99-1
IRは、炭酸カリウムの存在下においてア
ルデヒド [2-(ローシン)ベンゾイル
アミノ]エチル)フェノールをプロモ酢
酸と反応させることによって得た。結点
1 1 5.0.

2-(ローシン)ベンゾイルメチルアミ
ノ]エチル)フェノールは、ビリジン中でN-メ
チル)フェノーリル)ローシン)ベンゾイルクロライド
を二酸化マンガンと反応させることによ
つて得た。結点 1 51 ~ 1 52.

2-(ローシン)ベンゾイルメチルア
ミノ]エチル)フェノキシアセテートは、メチル
アミノ)エチル)フェノキシアセチル)フェノキ
シ酢酸鉄錠 64.0gを削た。IR
一帯 (KBr) 3 382.3 3042.1 680.
1 609.1 611.1 1 405.1 2 1 0.
1 074 ca'.

例99-2
IRは、炭酸カリウムの存在下においてア
ルデヒド [2-(ローシン)ベンゾイル
アミノ]エチル)フェノールをプロモ酢
酸と反応させることによって得た。結点
1 1 5.0.

2-(ローシン)ベンゾイルメチルアミ
ノ]エチル)フェノキシアセテートは、メチル
アミノ)エチル)フェノキシアセチル)フェノキ
シ酢酸鉄錠 64.0gを削た。IR
一帯 (KBr) 3 382.3 3042.1 680.
1 609.1 611.1 1 405.1 2 1 0.
1 074 ca'.

ミド) プロピル) フェニル骨盤。
 メチル p - [2 - (4 - アミジノ - 3 - ビリジ
 ノフューフェニルアクリル酸。
 エチル (RS) - 6 - [(RS) - 2 - (p -
 アミジノベンズアミド) プロピル] - 0 - メチル
 - 2 - チオフェン - 2 - プロキシオキニート。
 (RS) - 5 - [(RS) - 2 - (p - アミジ
 ノベンズアミド) プロピル] - 0 - メチル - 2 -
 チオフェン - 2 - プロピオニ酸。
 メチル p - [2 - (p - アミジノベンズアミ
 ノエチル) - 2 - ビドロシナメート。
 p - [2 - (p - アミジノベンズアミド) エチ
 ル] - 2 - ヒドロ骨盤。
 メチル p - [3 - (p - アミジノベンズアミ
 ノ) プロピル] フェニルアセテート。
 p - [3 - (p - アミジノベンズアミド) プロ
 ピル] フェニル骨盤。
 メチル p - [3 - (p - アミジノ) フェニルス
 カホキシアミド) プロピル] フェニルアセテ
 ノフューフェニルアミド) フェニルカルボニ
 ルエチル) フェニル骨盤。
 メチル p - [2 - (p - アミジノベンズアミ
 ノ) - 1 - ヒドロキシエチル] ヒドロキシエ
 チル p - [2 - (p - アミジノベンズアミド) - 1
 ヒドロキシエチル] ヒドロ骨盤。
 メチル p - (p - アミジノベンズアミド) アセチ

P - [(R) - 2 - (P-アミジノ)ベンズアミノエチル] フェノキシ酢酸。
 メチルP - [P-アミジノ-N-(P-カルボメチル)ベンズアミド] フェノキシ酢酸。

Q - 3-ヒドロキシプロピル] フェノキシ酢酸。

R - ヒメチル [4 - (P-アミジノ) - N - メチルペニシルアミド] アセチル] - 0-フェニレンジオキシジオキド] シアセテート。

S - [4 - (P-アミジノ) - N - メチルベンズアミノエチル] - 0-フェニレンジオキシ] - 4-酢酸。

T - メチルP - [N - (P-アミジノ)ベンズイル] - (R,S) - アラニル] フェノキシ酢酸テル。

U - P - [N - (P-アミジノ)ベンズイル] - (R,S) - アラニル] フェノキシ酢酸テル。

V - P - [N - (P-アミジノ)ベンズイル] - (R,S) - アラニル] フェノキシ酢酸。

W - (R,S) - アラニル] フェノキシ酢酸テル。

X - P - [N - (P-アミジノ)ベンズイル] - (R,S) - アラニル] フェノキシ酢酸。

Y - P - [N - (P-アミジノ) - N - (P-カルボメチル)ベンズアミド] フェノキシ酢酸。

Z - P - [2 - [P-アミジノ - N - (P-カルボメチル)ベンズアミド] - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - ヒドロキシエチル] フェノキシ酢酸。

A - P - [P-アミジノヒドロシントムアミド] - 1 - ヒドロキシエチル] フェノキシ酢酸。

B - メチルO - (P-アミジノ)ベンズイルカルバモイル] - P-トリオキシジ酢酸。

C - メチルO - (P-アミジノ)フェニルカルバモイル] - P-トリオキシアセテート。

D - メチルO - (P-アミジノ)フェニルカルバモイル] - P-トリオキシアセテート。

E - メチルP - [P-アミジノフェニルカルバモイル] - P-トリオキシジ酢酸。

F - メチルP - [P-アミジノフェニルカルバモイル] - P-トリオキシアセテート。

G - P - [P-アミジノフェニルカルバモイル] - フェノキシ酢酸。

H - P - [P-アミジノヒドロシントムアミド] - フェノキシ酢酸。

特開平2-235853 (31)

P - [(E) - p - α-ミジノシンナムアミド] 基に変換するか、または

フェニキシアル基、
メチルα - [2 - (p - α-ミジノフェニル) 7

セトアミド] - p - テリオキシアセテートおよび

U
U - [2 - (p - α-ミジノフェニル) 7

セトアミド] - p - テリオキシアセトア

ミド] - ロートリオキシアル酸。

の群からの請求項1又は2記載の化合物。
9. 医薬として使用するための請求項1又は2

記載の化合物。

1.0. 請求項1又は2記載の化合物および用
の算術的ペニクルを含有する算術的組成物。

1.1. 請求項1又は2記載の化合物。
1.2. 請求項1又は2記載の化合物。

第1頁の続き

(b) 一般式

$$E^{\prime\prime}-A^{\prime\prime}(Y)-X-(CH_2)_n-(Y)-B-2-COOH^{\prime\prime} \quad (III)$$

(式中、A、B、W、X、Y、Z、R⁺、a、b
およびcは前述した基を有しそしてR⁺は保護
されたアミノまたはアミジノ基を示す)の化
合物におけるアミノまたはアミジノ基の保護基
を除去するか、または

(c) 一般式

$$H-N-A^{\prime\prime}(Y)-X-(CH_2)_n-(Y)-B-2-COOH^{\prime\prime} \quad (IV)$$

(式中、A、B、W、X、Y、Z、R⁺、a、b
およびcは前述した基を有しそして適当である
場合は分子中に存在するカルボキシル基は、エス

テルの形態にある)の化合物におけるアミノ基
を、アミジノ基に置換するか、または

(d) 一般式

$$H-C-N^{\prime\prime}(W)-X-(CH_2)_n-(Y)-B-2-COOH^{\prime\prime} \quad (V)$$

(式中、R⁺は低級アルキルまたはベンジルであ
りそしてA、B、W、X、Y、Z、R⁺、aおよびb
cは前述した基を有しそして適当である場合は

適当である場合は存在するベンジル基R⁺を除
去しそして必要である場合は活性エスチル基を示
すとしてR⁺、A、Wおよびcは前述した基
分子中に存在するカルボキシル基はエスチルの形
態にある)の化合物中のニトリル基を、アミジ
ノ基に置換する)の化合物を、一般式

$$H-N^{\prime\prime}(CH_2)_n-(Y)-B-2-COOH^{\prime\prime} \quad (VI)$$

(式中、Y、B、Z、R⁺、R⁺、bおよびcは
前述した基を有する)の化合物と反応させ、

適当である場合は存在するベンジル基R⁺を除
去しそして必要である場合は活性エスチル基を示
すとしてR⁺、A、Wおよびcは前述した基
化合物中のニトリル基を、アミジノ基に置換する
ことを特徴とする請求項1記載の一様式の
化合物の製法。

1.2. 実質的に前述したような新規な化合物。
組成物、方法および使用。

⑤Int.Cl. : A 61 K 31/44
C 07 C 27/8 31/13
311/46
311/47
323/62
C 07 D 27/3 75
333/24

登録主権者 : ⑥1989年11月13日⑦イスイス(CH)⑧4069/89-3
ドイツ連邦共和国、ショットハイム デー - 7860、ナルシ

⑨発明者 : アルノルド・ツルツエ シアーグ
ユートツセ 54

⑩発明者 : トーマス・ウエルレル シスコ、ツエーハー - 4058 バーベル、リーエンリング

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

✓